

④日本国特許庁(JP) ⑤特許出願公開
⑥公開特許公報(A) 昭60-244288

⑦Int.Cl.¹
C 12 N 9/96

識別記号 庁内整理番号
7421-4B

⑧公開 昭和60年(1985)12月4日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑨発明の名称 安定なセラペプターゼ粉末の製造方法

⑩特願 昭59-101348
⑪出願 昭59(1984)5月18日

⑫発明者 石田 審 誠 守山市立入町57-11
⑬発明者 神山 清 勝 京都市南区久世上久世86番地
⑭発明者 山田 仁 静岡県田方郡大仁町吉田774ノ1
⑮発明者 佐藤 三治 藤井寺市藤井寺4丁目10番11号
⑯出願人 大蔵製薬株式会社 京都市南区東九条柳下町66番地
⑰代理人 弁理士 山根 賢蔵

明細書

1 発明の名称

安定なセラペプターゼ粉末の製造方法

2 特許請求の範囲

- (1) セラペプターゼと保護物質との混合水溶液を噴霧乾燥することを特徴とする安定なセラペプターゼ粉末の製造方法。
- (2) 保護物質が、乳糖、デキストラン、デキストリン又はマンニトールである場合の特許請求の範囲第1項記載の安定なセラペプターゼ粉末の製造方法。
- (3) 保護物質が、1種又は2種以上の物質からなる場合の特許請求の範囲第1項及び第2項記載の安定なセラペプターゼ粉末の製造方法。
- (4) 保護物質の混入量がセラペプターゼ1(重量)部に対し0.5乃至1.0(重量)部である場合の特許請求の範囲第1項乃至第3項記載の安定なセラペプターゼ粉末の製造方法。

3 発明の詳細な説明

<技術分野>

本発明は安定なセラペプターゼ粉末を製造する方法に関する。

<技術的背景>

セラペプターゼはセラチア属菌株の産生する蛋白質分解酵素で強い消炎作用を有することから医薬品として広く臨床に供せられている。しかし、このセラペプターゼは熱に対して比較的不安定であり、かつ製剤化(打錠、コーティング及び乾燥)の過程で一部失活するばかりでなく、長期間に亘り品質を安定に保つことが困難であった。

<従来の技術>

このようにセラペプターゼは、それ自身の凍結乾燥、減圧乾燥により粉末化することによってかなりの活性損失を伴うため、乳糖や各種のアミノ酸の共存下に乾燥することによって活性の損失を防ぐ方法が考案されている。特開昭56-134991号はこの考案の近時の例であり、乳糖、蔗糖、ゼラチン、アスパラギン酸あ

るいはグルタミン酸とセラベプターゼとの混合液を凍結乾燥することによってセラベプターゼを安定化する方法に関する。

＜発明の解決しようとする問題点＞

しかし、この方法では、凍結乾燥法を適用するものであり、セラベプターゼ粉末を工業的規模で大量に製造するには長時間を要し且つ経済的な点から優れた方法とは言えず、それ自身安定であるばかりでなく、製剤化に際して生じる種々の条件下で安定かつ長期保存に耐えるセラベプターゼ粉末をより多量に速く経済的に製造する方法の開発が望まれている。

＜問題点を解決するための手段＞

本発明は、前記したようにセラベプターゼなどの酵素が熱に対して不安定と一般に考えられていたにもかかわらず、意外にも乳糖などの保護物質の共存下で短時間であれば120℃以下で安定性が保たれ噴霧乾燥に十分耐え得ることを見い出した結果なされたもので、セラベプターゼと保護物質との混合水溶液を噴霧乾燥する

ことを特徴とする安定なセラベプターゼ粉末の製造方法である。

本発明に於いて適用できる保護物質としては、乳糖、デキストラン、デキストリンあるいはマニトールが好適で、このとき、乳糖は無水物、一水加物いずれも利用し得る。またそれ単独であるいは2種以上の混合物として用いることができる。

この保護物質は、水溶液としてセラベプターゼと混合するか又は固体のままセラベプターゼ水溶液に加え溶解することによって混合水溶液とされる。またこの保護物質の混入量は、実施例1で示されるように、保護物質の量が多いほどセラベプターゼの活性安定化率が高くなることが予想され、さらにセラベプターゼ1(重量)部に対し0.5乃至1.0(重量)部で十分効果が期待できることも判明した。

この混合水溶液を噴霧乾燥する際、その水溶液の溶質の濃度は16~25%とし、噴霧乾燥装置でのノズル入口温度120℃以下、出口温

度65℃以下に調節することが望ましい。

＜発明の効果＞

この噴霧乾燥工程に於いて、噴霧粒は、その含有水が気化する際冷却され、さらに保護物質により包被される状態で乾燥されるため熱の作用が直接及ばず、その含むセラベプターゼの活性が維持されると考えられる。

また、凍結乾燥による粉末がアモルファスで極めて大きな表面積を有するのに対し、本発明によって得られるセラベプターゼ粉末は比較的表面積が小さい球状を呈する。従って、セラベプターゼは保護物質により密に包被され外界との接触が制限されることによって、その活性が打錠、コーティング、錠剤の乾燥等の加工工程に於いても安定で、さらに長期の保存に於いてもその活性が失われない。

このようにセラベプターゼ粉末が噴霧乾燥法を適用して得られ、生産工程に於いてその粉末の取得が直接的かつ連続的であるので、安定な

セラベプターゼ粉末を効率的にかつ安価に製造することが可能となる。

以下に本発明の実施例を説明する。

＜実施例1＞

セラベプターゼ(5500単位/mg)水溶液に下表Iの混合比となるように乳糖を溶かして溶質として20%(w/v)の混合水溶液となし、この混合水溶液を、ノズル入口温度100℃、出口温度60℃に調節し、4l/hrで噴霧乾燥してセラベプターゼ粉末を得た。このセラベプターゼ粉末について安定性(65℃、50日後の活性残存率)を測定した結果を下表Iに示した。

なお、噴霧乾燥による活性の低下はなかった。

(表I)

混合比	1:0	1:0.2	1:0.5	1:1.0
残存率	79.6	85.9	93.7	96.1

上表Iに於いて、「混合比」は、セラベプターゼ:乳糖(重量比)であり、「残存率」は、

(安定性試験実施後の活性／安定性試験実施前の活性) × 100 % を示す。

＜実施例 2＞

セラペプターゼと保護物質の各 2.0 % (w/v) 水溶液を混合し、この混合水溶液を実施例 1 と同一条件下で噴霧乾燥を行ないセラペプターゼ粉末を得た。このセラペプターゼ粉末の 65 °C、^後 50 日の安定試験結果を表 II に示した。

なお、いずれの保護物質を使用した場合も噴霧乾燥による活性の低下はなかった。

(表 II)

保護物質	なし	乳糖	デキストラン	デキストリン
残存率	76.9	95.9	98.2	95.6
マンニトール 乳糖-デキストラン (重量比 1:1 混合物)				
92.3		98.8		

上表 II に於いて、セラペプターゼと保護物質との混合比は重量比 1:1 であった。また、「残存率」については前記に同じ。また、使用し

たデキストランの分子量は 20 万であった。

＜実施例 3＞

実施例 2 で得られたセラペプターゼ粉末を次の処方、即ち、セラペプターゼ粉末 5.0 g、無水ケイ酸 2.9 g、HPC 0.3 g、乳糖 85.9 g、コーンスターチ 46.7 g、及びステアリン酸マグネシウム 1.2 g を混合し、常法により打旋したのちフィルムコートを施し、65 °C、50 日後、及び錠剤をピロ包錠した後 40 °C、75 % RH、6 ヶ月後の活性残存率を測定し表 III に示した。この表 III に示す結果から判るように、この錠剤はきわめて安定であった。

(表 III)

条件 \ 保護物質	なし	乳糖	デキストラン	デキストリン
65 °C、50 日	63.8	95.8	95.1	90.9
40 °C、75 % RH 6 ヶ月	59.3	95.1	94.8	92.8
マンニトール 乳糖-デキストラン (重量比 1:1 混合物)				
93.1		96.7		
93.0		98.0		

上表 III に於いて、セラペプターゼと保護物質との混合比は重量比 1:1 であった。また、「残存率」については前記に同じ。また、使用したデキストランの分子量は 20 万であった。

出願人 大蔵製薬株式会社
代理人 山根賢義
